



Весці БДПУ

Навукова-метадычны часопіс

Выдаецца з чэрвеня 1994 г.

№ 4(54) 2007

СЕРЫЯ 3.

Фізіка. Матэматыка. Інфарматыка.

Біялогія. Геаграфія

Змест

Галоўны рэдактар:

П. Дз. Кухарчык

Рэдакцыйная калегія:

Н. Г. Алоўнікава

А. І. Андарала

(нам. галоўнага рэдактара)

У. В. Амелькін

В. А. Бондар

М. К. Буза

В. В. Бушчык

(нам. галоўнага рэдактара)

Ю. А. Быкадораў

(нам. галоўнага рэдактара)

І. В. Бялько

А. М. Вітчанка

С. Я. Гайдукевіч

К. У. Гаўрылавец

А. А. Гіруцкі

В. М. Дабранскі

Л. М. Давыдзенка

А. В. Данільчанка

М. М. Забаўскі

В. Б. Кадацкі

Я. Л. Каламінскі

У. М. Калюноў

Л. В. Камлюк

Л. А. Кандыбовіч

І. В. Катляроў

П. В. Кікель

Г. А. Космач

У. М. Котаў

Н. І. Кунгурава

М. В. Лазаковіч

І. Я. Левяш

М. І. Лістапад

А. М. Люты

У. А. Мельнік

І. А. Новік

В. М. Русак

А. І. Смолік

В. Дз. Старычонок

В. Б. Таранчук

А. І. Таўгень

І. С. Ташлыкоў

В. М. Фамін

А. Т. Федарук

А. С. Цернавы

Л. Н. Ціханаў

І. І. Цыркун

Фізіка

Методыка выкладання..... 3

Туняк У.М. Курс электрадынамікі: да прымянення інтэгральнай
электрычнай тэарэмы Гауса пры разліку найпрасцейшых
электростатычных палёў3

Богдан В.И., Вабищевич И.А., Комяк Е.Н. Физический эксперимент
как метод учебного познания5

Матэматыка

Стэльмашук М.Т., Шылінец У.А., Калістратава В.А. Аб некаторых
інтэгральных уласцівасцях двайных манагенных функцый 10

Методыка выкладання..... 13

Черняк А.А., Кирюшин И.В., Хватюк Н.В. Особенности составления
тестов по теоретическому курсу высшей математики 13

Бровка Н.В. Концептуальные основы интеграции теории и практики
обучения математике студентов педагогических специальностей
математических факультетов..... 17

Інфарматыка

Методыка выкладання..... 21

Заборовский Г.А., Станкевич В.М. Интерактивное управление
объектами при разработке учебных моделей в Excel и MathCad21

Біялогія

Шугалей Н.А., Мазец Ж.Э., Спиридович Е.В. Сравнительная характери-
стика активности и компонентного состава пероксидаз у представителей
семейства пальмовых коллекции ЦБС НАН Беларуси25

Кавцевич В.Н., Левая М.А. Сравнительное изучение влияния брассино-
стероидов на коэффициент вегетативного размножения тюльпанов классов
Кауфмана и Грейга29

Журавков В.В., Миронов В.П., Хвалей О.Д. Особенности формиро-
вания радиационной обстановки территории Беларуси и оценки дозовых
нагрузок от короткоживущих изотопов в результате аварии на ЧАЭС33

Дунай В.И. Влияние температурного фактора и блокады NO-зависимых
механизмов на становление NO-ергических структур переднего гипоталамуса
в пренатальном онтогенезе уток36

Дунай В.И., Лысый Б.В., Мельнов С.Б. Филогенез NO-ергической
системы головного мозга.....40

Адрес рэдакцыі:

220007, Мінск,
вул. Магілёўская, 37,
пакой 124,
тэл. 219-78-12
e-mail: vesti@bspu.unibel.by

Пасведчанне № 2289
ад 08.02.05 г.
Міністэрства інфармацыі
Рэспублікі Беларусь

Падпісана ў друк 11.12.07.
Фармат 60x84 ¹/₈.
Папера афсетная.
Гарнітура *Арыял*.
Друк Riso.
Ум. друк. арк. 9,30.
Ул.-выд. арк. 9,98.
Тыраж 100 экз.
Заказ 577.

Выдавец

і паліграфічнае выкананне:

Установа адукацыі
«Беларускі дзяржаўны
педагагічны ўніверсітэт
імя Максіма Танка».
Ліцэнзія № 02330/0133496
ад 01.04.04.
Ліцэнзія № 02330/0131508
ад 30.04.04.
220050, Мінск, Савецкая, 18.
e-mail: izdat@bspu.unibel.by

*Якасць ілюстрацый адпавядае
якасці прадстаўленых
у рэдакцыю арыгіналаў*

Адказны сакратар
Л. М. Каранеўская

Рэдактар
Л. М. Каранеўская

Тэхнічнае рэдагаванне
А. А. Пакалы

Камп'ютэрная вёрстка
К. Б. Капуста

Геаграфія

<i>Ясавееў М.Г., Курак А.В.</i> Уплыў геліягеафізічных фактараў на біялагічныя аб'екты.....	44
<i>Кадацкі В.Б., Сілюк А.В.</i> Ландшафтная прыуроченнасць нежелательных природных явлений на территории Беларуси.....	48
<i>Барадулин Д.Л., Лепешев А.А.</i> Основные факторы оврагообразования на территории Минской возвышенности	51
<i>Антипова Е.А.</i> Геодемографическая трансформация сельской местности Беларуси во второй половине XX – начале XXI в.	55
<i>Савич-Шемет О.Г., Томина Н.М., Анцух Ю.П., Захаров А.А., Полкова Н.В.</i> Геоэкологические методы пространственной организации городских ландшафтов (на примере г. Минска).....	59
<i>Шуканова З.Н., Тимошек С. Л.</i> Республика Беларусь на мировом рынке труда	66
<i>Белковская Н.Г., Непомник И.В.</i> Динамика уровня рождаемости в Полесском регионе	69
Рэфераты.....	74
Наши авторы.....	77

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО ФАКТОРА И БЛОКАДЫ НО-ЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ НА СТАНОВЛЕНИЕ НО-ЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ПЕРЕДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ УТОК

Введение. Большое количество экспериментальных данных, накопленных в течение последних лет, свидетельствуют об участии NO в регуляции различных физиологических функций [1–2;6]. Имеются предположения о том, что NO может являться одним из важнейших факторов, участвующих в развитии структуры и функции центральной нервной системы, являясь молекулой, вызывающей гибель определенных клеточных структур, а также

играя важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формирования синапсов [4]. Получены доказательства участия NO в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и экспериментальной лихорадке [3].

Несмотря на обилие фактического материала, свидетельствующего об участии NO в регуляции различных физиологических функций, а также в развитии центральной нервной системы, становление центральных NO-ергических систем остается совершенно неизученной.

Целью данной работы явилось изучение становления NO-ергических систем переднего гипоталамуса эмбрионов утки в пренатальном онтогенезе, а также влияния температурного фактора и блокады NO-зависимых механизмов на этот процесс.

Материалы и методы исследования.

В экспериментальной части работы использовались эмбрионы утки в возрасте 20, 23, 28 и 33 дней. 1-я группа животных – контрольная, эмбрионы уток инкубировались при температуре 37°C; 2-я группа животных – эмбрионы уток инкубировались при температуре 39°C в течение 3-х часов; 3-я группа животных – эмбрионы уток инкубировались при температуре 34°C в течение 3-х часов; 4-я группа животных – однодневные утки, которым на 28-й день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили метиловый эфир N ω -нитро-L-аргинина (L-МЭНА) в дозе 20 мкг/г яйца, согласно Villamor E, Kessel CG et al. (2005); 5-я группа животных – однодневные утки, которым на 28-й день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили метиловый эфир N ω -нитро-D-аргинина (D-МЭНА) в дозе 20 мкг/г яйца; 6-я группа животных – однодневные утки, которым на 28-й день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили донор NO-L-аргинин в дозе 20 мкг/г яйца.

Специальными исследованиями было убедительно доказано, что нейронная синтаза NO (CNO) является никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафоразой [8]. Во-первых, локализация в центральной и периферической нервной системе НАДФН-д-содержащих нейронов, окрашенных гистохимически, соответствует локализации нервных клеток, содержащих CNO, окрашенных с применением методов иммуногистохимии. Во-вторых, CNO и НАДФН-д обнаруживают сходные иммунохимические и биохимические свойства. В-третьих, НАДФН-д активность выявляется *de novo* у клеток с трансформированной кДНК к CNO. Использование гистохимической реакции на НАДФН-д для идентификации CNO-содержащих нейронов возможно только при условии, что исследуемая ткань проходит фиксацию в параформальдегиде. Установлено [8], что при фиксации с использованием параформальдегида инактивируются все НАДФН-зависимые ферменты-окислители, за исключением CNO. Таким образом, при условии фиксации ткани в параформальдегиде, использование гистохимической реакции на НАДФН-д для идентификации NO-синтезирующих нервных клеток является адекватным методом и широко используется в настоящее время.

В работе использован метод идентификации НАДФН-д-содержащих нейронов, разработанный Scherer-Singler *et al.* [9], в модификации Hope и Vincent [5].

Для выделения гипоталамуса у эмбрионов целиком извлекали головной мозг. Отделяли гипоталамус и дополнительно фиксировали согласно рекомендации Matsumoto *et al.* [7] 90 минут в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере (0.1M, pH7.4). Участки мозга шесть раз по 30 мин. отмывали на холоде с использованием 0,1 M раствора Трис-HCl (pH 8,0) и инкубировали в 10% и 25% растворах сахарозы на Трис-HCl (0,1M, pH8,0) в течение 1,5 и 12 часов соответственно.

Объекты помещали на охлажденные металлические блоки, которые ставили в криостат (– 25°C) на 20 мин. для замораживания. Из замороженной ткани готовили серийные срезы толщиной 25 мкм, которые наклеивали на предметные стекла, предварительно подвергшиеся хром-желатиновой обработке, и высушивали.

Срезы отмывали от сахарозы в 0,1 M растворе Трис-HCl (pH8.0) в течение 5 мин. Гистохимическая процедура заключалась в инкубации срезов в растворе 0,1 M Трис-HCl (pH8,0), содержащем НАДФН (1 mM), нитросиний тетразолий (0,5 mM), Тритон X-100 (0,3%) и дикумарол (0,1mM) на протяжении 1–2 ч. при 22°C и относительной влажности 95–100%. По окончании гистохимической реакции срезы промывали в растворе Трис-HCl в течение 5 мин., обезвоживали в этаноле, заключали в канадский бальзам и накрывали покровными стеклами.

Специфичность гистохимической реакции проверялась инкубацией нескольких срезов в растворах, не содержащих нитросиний тетразолий или НАДФН, а также в растворе, содержащем НАДФ, вместо НАДФН. Химическая основа реакции заключается в образовании преципитата формаза при восстановлении солей тетразолия НАДФН-диафоразой (CNO) в присутствии НАДФН. Таким образом, гистохимическая реакция не должна наблюдаться в случае отсутствия в инкубационной среде любого из основных компонентов (нитросиний тетразолий, НАДФН), а также в случае использования НАДФ вместо НАДФН.

Специальными исследованиями было убедительно доказано, что нейронная синтаза NO (CNO) является никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафоразой [8]. Во-первых, локализация в центральной и периферической нервной системе НАДФН-д-содержащих нейронов, окрашенных гистохимически, соответ-

ствує локалізації нервних кліток, що містять CNO, окрашених з використанням методів імуногістохімії. Во-вторых, CNO і НАДФН-д виявляють схожі імунохімічні та біохімічні властивості. В-третьих, НАДФН-д активність виявляється *de novo* у кліток з трансформованою кДНК к CNO. Використання гістохімічної реакції на НАДФН-д для ідентифікації CNO-містять нейронів можливо тільки при умові, що досліджуєма тканина проходить фіксацію в параформальдегіді. Встановлено [8], що при фіксації з використанням параформальдегіду інактивуються всі НАДФН-залежні ферменти-окислювачі, за винятком CNO. Таким чином, при умові фіксації тканини в параформальдегіді, використання гістохімічної реакції на НАДФН-д для ідентифікації NO-синтезуючих нервних кліток є адекватним методом і широко використовується в даний час.

В роботі використано метод ідентифікації НАДФН-д-містять нейронів, розроблений Scherer-Singler *et al.* [9], в модифікації Норе і Vincent [5].

Для виділення гіпоталамуса у ембріонів цілком извлекали головний мозок. Відділяли гіпоталамус і додатково фіксували, згідно рекомендації Matsumoto *et al.* [7], 90 хв. в 4% параформальдегіді на фосфатному буфері (0,1М, pH7,4). Частиці мозку шість раз по 30 хв. отмывали на холоді з використанням 0,1 М розчину Трис-НСІ (pH 8,0) і інкубували в 10% і 25% розчинах сахарози на Трис-НСІ (0,1М, pH8,0) впродовж 1,5 і 12 годин відповідно.

Об'єкти поміщали на охолоджені металеві блоки, які ставили в криостат (-25°C) на 20 хв. для заморожування. Из замороженої тканини готували серійні срізи товщиною 25 мкм, які наклеювали на предметні скляки, попередньо підвергнуті хром-желатинової обробці, і висушували.

Срізи отмывали от сахарози в 0,1 М розчині Трис-НСІ (pH8,0) впродовж 5 хв. Гістохімічна процедура заключалась в інкуба-

ції срізів в розчині 0,1 М Трис-НСІ (pH8,0), що містить НАДФН (1 мМ), нітросиній тетразолій (0,5 мМ), Тритон Х-100 (0,3%) і дикумарол (0,1мМ) на протязі 1–2 год при 22°C і відносної вологості 95–100%. По закінченні гістохімічної реакції срізи промивали в розчині Трис-НСІ впродовж 5 хв., обезжировали в етанолі, заключали в канадський бальзам і накривали покривними скляками.

Специфічність гістохімічної реакції перевірялась інкубацією декількох срізів в розчинах, не містять нітросиній тетразолій або НАДФН, а також в розчині, що містить НАДФ замість НАДФН. Хімічна основа реакції заключається в утворенні преципітату формазану при відновленні солей тетразолію НАДФН-діафоразою (CNO) в присутності НАДФН. Таким чином, гістохімічна реакція не повинна спостерігатися в разі відсутності в інкубаційній середі будь-якого з основних компонентів (нітросиній тетразолій, НАДФН), а також в разі використання НАДФ замість НАДФН.

Результати. Експерименти показали, що в період між 20-м і 33-м днем ембріонального розвитку в передньому гіпоталамусі уток відбуваються зміни в розподілі НАДФН-д/CNO-позитивних нейронів. При дослідженні серійних срізів гіпоталамуса ембріонів уток в віці 20-ти днів не виявлені НАДФН-д/CNO - позитивні нейрони в передньому гіпоталамусі (рис. 1).

Гіпоталамічна область 23-, 28-, і 33- днівних ембріонів уток містить НАДФН-д/CNO-позитивні нейрони в передньому гіпоталамусі.

У ембріонів в віці 23 днів нейрони, що входять до складу ядер переднього гіпоталамуса, мають різні розміри, коливаються від 10 – 12 до 20 – 25 мкм (рис. 2). Форма нейронів округла, овальна, веретеноподібна, а також наближена до трикутної. Велике ядро, що має округлу, овальну форму, займає більшу частину клітки і знаходиться в більшості випадків в ексцентричному положенні, впродовж до різкого зміщення до одного з полюсів клітки. В деяких нейронах цитоплазма має вигляд вузького ободка серповидної форми, що оточує з однієї сторони ядро. Гранули ферменту в цитоплазмі нейронів у ембріонів 23 днів розподіляються дифузійно по всій цитоплазмі, густина розташування їх невелика. Початкові відділи відростків нейронів не фарбуються. В складі ядер нейрони розподіляються, як правило, дифузійно з невеликою густиною розташування нервних кліток. Наряду з цим виявлені незначительні області кон-

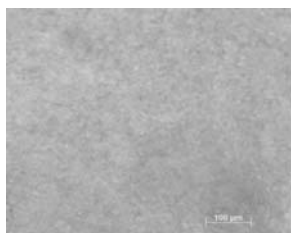


Рисунок 1 – Передній гіпоталамус 20-денного ембріона утки, окрашений на НАДФН-д/CNO. Мікрофото (х 40)

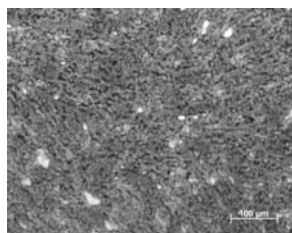


Рисунок 2 – НАДФН-д-позитивні нервні клітки в передньому гіпоталамусі 23-денного ембріона утки. Мікрофото (х 40)

центрации нейронов с формированием одиночных групп клеток, состоящих из 4–5 единиц.

При изучении серийных срезов переднего гипоталамуса эмбрионов уток в возрасте 28-ми дней наблюдается увеличение степени дифференцировки нервных клеток. Нейроны начинают группироваться в ядра (рисунок 3). Наряду с увеличением размеров клеток происходит изменение ядерно-цитоплазматического отношения вследствие того, что объем цитоплазмы увеличивается, по сравнению с объемом ядра. Изменяется и характер окрашивания цитоплазмы. Плотность расположения гранул фермента увеличивается. Наряду с диффузным расположением гранул фермента в нейронах, наблюдаются их конгломераты, образующие более крупные структуры. Начинают окрашиваться начальные отделы отростков нервных клеток.

При изучении серийных срезов мозга 20-, 23-, 28- и 33-дневных эмбрионов утки, которые инкубировались в течение 3-х часов, непосредственно перед извлечением мозга при температуре 39°C, не обнаружены изменения в распределении НАДФН-д/СНО-позитивных нейронов в переднем гипоталамусе. Однако наблюдалось выявление меньшего числа нейронов, которые располагаются более диффузно по сравнению с контролем. Также уменьшается интенсивность окрашивания нервных клеток из-за более низкой плотности расположения гранул фермента в цитоплазме нейронов за счет уменьшения активности фермента.

При изучении влияния холодового фактора установлено, что у эмбрионов, которые инкубировались при температуре 34 °С, НАДФН-д/СНО-позитивные нейроны обнаружены в переднем гипоталамусе в возрасте 20-ти дней (рисунок 4), а также наблюдалось незначительное увеличение активности фермента в нервных клетках ядер переднего гипоталамуса у 23-, 28- и 33-дневных эмбрионов (таблица).

У 20-дневных эмбрионов утки, которые инкубировались в течение 3-х часов непосред-

Таблица – Влияние температурного фактора на количество НАДФН-д-позитивных нервных клеток в переднем гипоталамусе у 20-, 23-, 28- и 33-дневных эмбрионов утки

Дни/температура	контроль	тепло	холод
20 дней	0	0	14*
23 дня	25	30	32
28 дней	36	36	40
33 дня	44	42	48

* изменения достоверны, $p < 0,05$

ственно перед извлечением мозга при температуре 34°C, наблюдается появление и увеличение числа НАДФН-д-позитивных нервных клеток в переднем гипоталамусе до 14 в $100\mu\text{m}^2$ ($p < 0.01$)

При изучении серийных срезов мозга однодневных уток, которым на 28-ой день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили L-NAME, наблюдалось уменьшение интенсивности окраски. На меньшем протяжении окрашиваются отростки (рисунок 5).

При введении L-Аргинина отмечено более интенсивное окрашивание цитоплазмы нейронов. В цитоплазме наблюдается более плотное расположение гранул фермента с образованием крупных глыбок. Также отмечено окрашивание отростков нервных клеток на некотором протяжении от ее тела (рисунок 6).

Таким образом, опыты показали, что гипоталамическая область 23-дневных эмбрионов уток содержит НАДФН-д / СНО-позитивные нейроны. Также установлено, что у 20-дневных эмбрионов, которые инкубировались при низких температурах наблюдалась активация СНО. Установлено, что у однодневных уток, которым на 28-ой день эмбрионального развития вводился блокатор NO-синтазы, наблюдалось уменьшение активности фермента. Данный факт следует учитывать для дальнейшего изучения влияния блокады NO-зависимых механизмов в эмбриональном онтогенезе на терморегуляцию при действии холода,



Рисунок 3 – НАДФН-д-позитивные нервные клетки в переднем гипоталамусе 28-дневного эмбриона утки.

Микрофото (x 40).

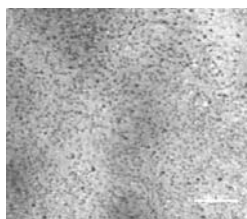


Рисунок 4 – НАДФН-д-позитивные нервные клетки в переднем гипоталамусе 20-дневных эмбрионов утки, которые инкубировались в течение 3-х часов, непосредственно перед извлечением мозга при температуре 34 °С. Микрофото (x 40).

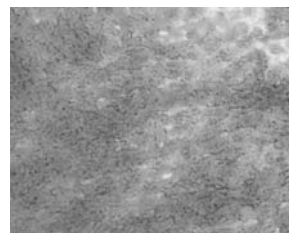


Рисунок 5 – НАДФН-д-позитивные нервные клетки в переднем гипоталамусе однодневных уток, которым на 28-ой день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили метиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина (L-МЭНА) в дозе 20 мкг/г яйца. Микрофото (x 40).

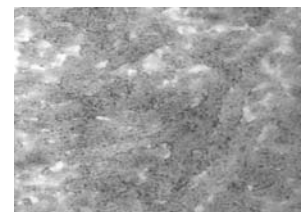


Рисунок 6 – НАДФН-д-позитивные нервные клетки в переднем гипоталамусе однодневных уток, которым на 28-ой день эмбрионального развития в кровеносный сосуд яйца вводили донор NO- L-аргинин в дозе 20 мкг/г яйца. Микрофото (x 40).

тепла, с целью корреляции сроков эмбрионального развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amir, S., De Blasio, E., English, A.M. N^G-Monomethyl-L-arginine co- injection attenuates the thermogenic and hyperthermic effects of E₂ prostaglandin microinjection into the anterior hypothalamic preoptic area in rats / S. Amir // Brain Res. – 1991. – Vol. 556. – P. 157–160.
2. Dawson, T.M., Hwang, P.M., Snyder, S.H. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues / T.M. Dawson [et. al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1991. – Vol. 88. – № 17. – P. 7797–7801.
3. Dunai, V.I., Gourine, A.V. Effect of the NO synthase inhibitor, L-NAME, on body temperature in birds in different periods of post-natal ontogenesis / V.I. Dunai [et. al.] // Recent advances in thermal biology. Edited by V. N. Gourine. – Minsk. – 1999. – P.18–19.
4. Gourine, A.V. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced fever in conscious rabbits / A.V. Gourine // J.Physiol. – 1994. – Vol. 475. – P. 28.
5. Hope, B.T., Vincent, S.R. Histochemical characterization of neuronal NADPH-diaphorase / B.T. Hope [et. al.] // J.Histochem.Cytochem.–1989.–Vol. 37. – P. 653–661.
6. Kapas, L., Shibata, M., Krueger, J.M. Inhibition of nitric oxide synthesis suppresses sleep in rabbits / L. Kapas [et. al.] // Am. J. Physiol. – 1994. – V. 266. – P. 151–157.
7. Matsumoto, T., Kuk, J.E., Forstermann, U.A correlation between soluble brain nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase activity is nly seen after exposure of the tissue to

fixative / T. Matsumoto // *Neurosci. Lett.* – 1993. – Vol. 155. – №. 1. – P. 61–64.

8. Pasqualotto, B.A., Hope, B.T., Vincent, S.R. Citrulline in the rat brain - immunohistochemistry and coexistence with NADPH-diapho-rase / B.A. Pasqualotto [et. al.] // *Neurosci.Lett.* –1991. – Vol. 128. – N. 2. – P. 155–160.
9. Scherer-Singler, U., Vincent, S.R., Kimura, H., McGeer, E.G. Demonstration of a unique population of neurons with NADPH-diaphorase histochemistry / U. Scherer-Singler [et. al.] // *J. Neurosci. Methods.*–1983.–Vol. 9. – N. 3.– P. 229–234.

SUMMARY

The aim of this work was the study of the formation of NO-ergic systems of the frontal hypothalamus of duck embryos as the representative of homoiothermic birds in the period of the embryo development and influence of temperature and blockade of NO-dependent mechanisms on this process. The experiments showed that the subthalamic area of 23-day-old duck embryos contains NADPH-d/CNO - positive neurons. It was also found out that 20-day-old embryos incubated at low temperature had CNO activity. The results of the experiments made appear that one-day-old ducks injected by NO-synthesis on the 28-th day of embryonic development had less ferment activity. This fact should be taken into account for further investigation of influence of NO-dependent mechanisms in embryonic ontogenesis on thermoregulation under the influence of warmth, cold with the aim of correlation of embryonic development.